

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: Апатия у пациентов с депрессией, получающих терапию СИОЗС

Выполнила студентка 15.С01-м группы

Онацько Мария Николаевна

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Петрова Наталия Николаевна

Санкт - Петербург

2021

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	2
Введение	4
Цель исследования	5
Задачи исследования	5
Практическая значимость работы	6
Глава 1. Обзор литературы	7
1.1 Эпидемиология синдрома СИОЗС-индуцированной апатии	7
1.2 Патолофизиологические аспекты синдрома СИОЗС-индуцированной апатии	8
1.3 Клиническая картина синдрома СИОЗС-индуцированной апатии	12
1.4 Диагностика синдрома СИОЗС-индуцированной апатии	15
1.5 Лечение синдрома СИОЗС-индуцированной апатии	17
Глава 2. Материал и методы исследования	21
2.1 Материал исследования	21
2.2 Методы исследования	22
Глава 3. Результаты исследования	26
3.1 Частота и характеристика апатии у опрошенных пациентов	26
3.2 Зависимость показателей апатии от характеристик терапии	29
3.3 Зависимость удовлетворенности лекарственной терапией от показателей апатии	46
Глава 4. Обсуждение результатов	50
Выводы	51
Список литературы	52
Приложения	58

Список сокращений

AES - The Apathy Evaluation Scale

HADS - the hospital Anxiety and Depression Scale

LEIS - Laukes Emotional Intensity Scale

OQESA - Oxford Questionnaire on the Emotional Side-Effects of Antidepressants

SASS - Social Adaptation-Self- evaluation Scale

АД - артериальное давление

ВАШ - визуально-аналоговая шкала

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ИМАО - ингибиторы моноаминоксидазы

МКБ-10 - международной классификации болезней 10-го пересмотра

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСиН - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ТЦА - трициклические антидепрессанты

Введение

По данным ВОЗ в мире зарегистрировано более 250 миллионов людей страдающих депрессией. Столь значимая распространенность проблемы требует к себе повышенного внимания со стороны медицинского сообщества. В настоящее время психиатрия располагает обширным арсеналом различных антидепрессантов: необратимые и обратимые (неселективные и селективные) ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (трициклические антидепрессанты - ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, полуселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, блокаторы серотониновых и адренорецепторов, ингибиторы обратного захвата моноаминов - блокаторы моноаминовых рецепторов, мелатонинергический антагонисты серотониновых рецепторов и др. Несмотря на многообразие лекарственной медицинской помощи, среди психиатров и пациентов наибольшей популярностью пользуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [1]. Данный уровень востребованности, вероятно, обусловлен широкой эффективностью препаратов, возможностью использовать в клинических случаях с сопутствующей психиатрической патологией и их относительно легкими побочными эффектами (за исключением сексуальной дисфункции). Однако на основе данных ряда исследований последних десятилетий были описаны новые побочные эффекты СИОЗС, такие как ограничение диапазона эмоций и безэмоциональность, или апатия [2—9].

В рамках исследования данного побочного действия за последнее десятилетие в зарубежной литературе появились публикации,

характеризующие эмоциональные нарушения, возникающие при применении этой группы антидепрессантов, как возможный побочный эффект — «синдром СИОЗС индуцированной апатии», или «синдром безразличия при лечении СИОЗС» [3]. На данный момент остается много открытых вопросов касательно исследуемой темы. Является ли синдром апатии дозозависимым эффектом при приеме СИОЗС? Какова его частота в популяции? Существует ли зависимость развития синдрома безразличия от комбинированного приема СИОЗС с другими лекарственными средствами? А также как соотносятся представители группы препаратов СИОЗС и выраженность исследуемого синдрома. Несмотря на множество еще не изученных факторов данной проблемы ее актуальность остается неизменно высокой, так как при ее наличии страдает качество ремиссии депрессии, для коррекции которой и были созданы препараты СИОЗС.

Цель исследования

Целью данного исследования было изучение структуры и выраженности апатии у пациентов с депрессией, получающих терапию СИОЗС.

Задачи исследования

1. Исследовать частоту и клинико-феноменологическую характеристику апатии при терапии СИОЗС
2. Исследовать зависимость возникновения апатии от характеристик терапии: препарата СИОЗС, дозы препарата, длительности терапии, изменения препарата СИОЗС за время терапии, применения других лекарственных препаратов

3. Исследовать зависимость удовлетворенности лекарственной терапией от показателей апатии при терапии СИОЗС

Научная новизна

Полученные данные уточняют частоту возникновения, расширяют представления о структуре апатии, возникающей при терапии СИОЗС. Показана зависимость возникновения апатии при терапии СИОЗС от выбора конкретного препарата и изменения препарата во время терапии. Продемонстрирована связь выраженности апатии от ежедневно принимаемой дозы лекарства, а также от длительности антидепрессивной терапии, приема других препаратов вместе с терапией СИОЗС.

Практическая значимость работы

Полученные данные свидетельствуют об актуальности диагностики СИОЗС-индуцированной апатии, как значимом факторе влияющем на качество ремиссии депрессии и удовлетворенность терапией среди пациентов. Результаты свидетельствуют о необходимости поисков надежных методов диагностики данного состояния, а также о необходимости осторожного подбора препарата СИОЗС и мониторинга состояния апатии во время терапии.

Глава 1. Обзор литературы

Апатия - поведенческий синдром, характеризующийся снижением интереса, мотивации или инициации действия. Апатия может проявляться так же, как и депрессия. Однако в исследованиях R. Marin подчеркивалась важность дифференциации между апатией и другими психическими состояниями, включая депрессию, слабоумие, бред, абулию, акинезию, отчаяние и деморализацию. Ученым было предложено следующее определение апатии: "синдром, при котором существует первичное отсутствие мотивации, которое не связано с когнитивными нарушениями, эмоциональным расстройством или сниженным уровнем сознания" [10]. В свою очередь, S. Reinblatt, M. Riddle усиливают определение апатии, поясняя, что отсутствие мотивации не может быть результатом седации или депрессивных симптомов [11].

1.1 Эпидемиология синдрома СИОЗС-индуцированной апатии

Широкомасштабные эпидемиологические исследования по данной проблеме в настоящее время отсутствуют.

По имеющимся публикациям, распространенность синдрома апатии варьирует от 5 до 20% [12]. Согласно исследованию M. Bolling и R. Kohlenberg, проведенному на основе данных полуструктурированного телефонного интервью, примерно 20% из 161 пациента, которым был назначен СИОЗС, сообщили об апатии и 16,1% описали «потерю амбиций» [8].

В рамках исследования, проведенного M. Fava, в котором участвовали пациенты, проходившие лечение, как в Соединенных Штатах Америки, так и в Италии, согласно полученным результатам треть участников, принимавших СИОЗС, сообщили об апатии, причем 7,7% описали

нарушения, как тяжелой и так и средней степени тяжести, 40% пациентов обозначили потерю мотивации, 12% из этих пациентов — потерю мотивации тяжелой и средней степени тяжести [13]. При исследовании обозначенного направления в педиатрической практике частота синдрома апатии составила 5% у пациентов при лечении флувоксамином [11]. Также имеются данные, согласно которым эмоциональное притупление (апатия) при терапии антидепрессантами имело место примерно у половины пациентов, при этом несколько чаще у мужчин (52% случаев), чем у женщин (44%), и было сопряжено с низким качеством ремиссии [14].

Подтверждая гипотезу о роли СИОЗС в появлении апатии было отмечено, что у пациентов с лекарственно-индуцированным безразличием не наблюдали подобную реакцию в ответ на прием других препаратов, таких как ингибиторов моноаминоксидазы или трициклических антидепрессантов (включая кломипрамин) [2, 3].

1.2 Патофизиологические аспекты синдрома СИОЗС-индуцированной апатии

Рассматривая вопрос патоморфологического изменения головного мозга, вызванного употреблением антидепрессантов группы СИОЗС в первую очередь можно обратить внимание на многокомпонентность данного процесса. Для начала стоит обозначить факт того, что гистологические особенности апатии у лиц старшего и молодого возрастов, принимающих СИОЗС, разные, также, сочетанный вариант патологии, например при депрессии и болезни Альцгеймера, предполагает свою уникальную патоморфологическую картину.

Обозначая анатомические корреляты синдрома апатии, стоит сказать об изменениях в первую очередь в лобно-подкорковых структурах [15].

Нейровизуализационные исследования различных клинических популяций выявили корреляции между апатией и структурными и функциональными изменениями в лобной доле, особенно в передней поясной извилине и субрегионах базальных ганглиях. Это позволило рассматривать апатию как мульти-дименсиональный феномен, вторичный по отношению к дисфункции или поражению префронтальной коры [50].

Точного понимания механизма формирования анатомических изменений головного мозга при СИОЗС-индуцированной апатии пока нет. На сегодняшний день предполагается, что причиной развития в этих случаях является повышение серотонинергической передачи в определенных нейрональных структурах. Существует мнение, что антидепрессанты группы СИОЗС через серотониновую систему влияют на активность в лобной доле или через систему префронтальной коры проецируют изменения в системах среднего мозга [2, 3, 4, 5, 6]. Помимо этого, сообщалось о снижении мозговой активности, как в вентральном стриатуме, так и в медиальной, орбитофронтальной коре после введения СИОЗС. Описываемые отделы связаны с системой вознаграждения и формирования аверсивных стимулов [16]. Странное поведение расторможенности, вызванное СИОЗС, может быть объяснено этими механизмами.

Один из путей развития апатии связан с сложным взаимодействием между серотонин-, норадреналин- и дофаминергическими системами, оказывающими влияние друг на друга и на выделение нейромедиаторов. Известно, что длительное и избыточное содержание серотонина в синапсе может привести к снижению передачи дофамина в лобную долю. Высокий уровень серотонина может также вызвать снижение уровня ацетилхолина, что может вызвать увеличение функции дофамина [15]. Особую роль играет рецепторно-опосредованный механизм, так, например,

5-HT_{2C}-рецептор принимает на себя функцию ингибитора дофаминергических нейронов [17]. Кроме того, синдром апатии наблюдается у лиц с аномалиями в передней поясной коре, которая получает обширный дофаминергический вход из вентральной сегментальной области. Ноehn-Saric предлагает модель, описывающую двойное воздействие СИОЗС на лобную кору, через серотонинергическую систему и через косвенную модуляцию дофаминергических систем среднего мозга, проецирующихся в префронтальную кору [18].

При исследовании апатии в рамках гериатрической депрессии стоит обратить внимание на результаты исследований, проведенных G. Yuen. Автор предполагает, что задняя подкорковая поясная кора и ее связи, проходящие через унциатный пучок с лимбическими структурами участвуют в персистенции апатии. Одно из объяснений данного предположения заключается в том, что снижение целостности унциатного фасцикула и уменьшение объема задней субгенальной поясной извилины у некоторых депрессивных пожилых индивидов может препятствовать префронтальной кортикальной связи с лимбическими областями, необходимыми для выработки мотивированных реакций. Это, в свою очередь, может способствовать развитию апатической клинической картины [19].

По данным Alexopoulos и соавторов было продемонстрировано, что пациенты с апатической депрессией имеют более низкую функциональную связь дорсальной передней поясной коры с дорсолатеральной и префронтальной корой и более низкую функциональную связь прилежащего ядра с миндалиной и таламусом, чем пациенты с неапатической депрессией [20].

В рамках других проведенных исследований по изучению гериатрической депрессии были описаны менее специфические изменения. Н. Lavretsky и соавторы обнаружили увеличение суммарного объема постишемических лакунарных изменений головного мозга, преимущественно в белом веществе и скорлупе полушарий большого мозга. Специфичность обнаруженных изменений касалась их локализации. Так, при ангедонии, анергии и апатии было обнаружено уменьшение объема белого вещества, только при анергии и апатии — объема коры головного мозга, а при депрессии отмечены более выраженные постишемические лакунарные изменения в таламусе. Помимо этого, у пациентов с анергией и ангедонией повышалось количество очагов гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ в белом веществе головного мозга. Специфическим нейроанатомическим признаком для апатии являлось снижение объема гиппокампа [21]. В работе А. Grool и соавторов было обнаружено снижение плотности серого вещества головного мозга в таламусе, миндалевидном и полосатом теле, а также выраженные сосудистые изменения в лобной доле [22, 50].

Говоря об апатии в контексте исследования пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера отмечается, что психомоторное возбуждение и нарушения поведения коррелируют с образованием нейрофибриллярных клубочков в нейронах орбитофронтальной коры, тогда как нарастание апатии связано с их большей выраженностью в передней поясной извилине [23, 24]. При диагностике однофотонной эмиссионной компьютерной томографии пациентов с болезнью Альцгеймера было выявлено снижение перфузии в передних отделах головного мозга у лиц с апатией и в задних отделах у лиц без апатии [25]. Эти результаты подтверждают предположение о том, что нейронные механизмы апатии вовлекают

стволовые и передние мозговые цепи, которые опосредуют целенаправленное поведение.

1.3 Клиническая картина синдрома СИОЗС-индуцированной апатии

Клиническая картина апатии широко представлена в рамках психиатрических заболеваний. Ее проявления вариативны, апатия может присутствовать при различных расстройствах шизофренического спектра в виде негативной симптоматики, выделяют апатию в рамках разных аффективных нарушений, так апатия может быть одним из симптомов собственно депрессии. Помимо этого, апатия встречается при органических поражениях головного мозга: цереброваскулярных расстройствах, болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе, болезни Гентингтона [26—28]. Клинические проявления апатии условно распределяются по трем основным направлениям. Первое характеризуется снижением продуктивности деятельности, ослаблением применяемых к ней усилий, уменьшением продолжительности ее выполнения (заинтересованности каким-либо делом), снижением инициативы, необходимостью внешнего стимулирования активности больного. Второе включает снижение интереса к овладению новыми знаниями, навыками, безразличие к своему здоровью и личным проблемам. Третье проявляется снижением эмоциональных реакций как на положительные, так и на отрицательные стимулы. Достоверными критериями апатии являются наличие сниженной мотивации и как минимум 2 из следующих симптомов: 1) сниженная инициатива (снижение побуждений к действиям, зависимость от окружающих в создании чего-либо); 2) сниженный интерес (снижение

интереса изучать новое или получать новый опыт, ослабление переживаний по поводу личных проблем; 3) сниженная эмоциональность (постоянность аффекта, слабый эмоциональный ответ на позитивные либо негативные события) [50]. В работах R. Marin предлагается различать апатию как симптом и как синдром [10, 29]. Апатия, проявляющаяся, как симптом, может быть результатом значительного снижения настроения при депрессии, когнитивных функций при деменции. В рамках синдромального уровня, апатия проявляется снижением мотивации, причем не вторично, как при депрессии или деменции, а первично, с манифестацией в виде снижением интереса к окружающему миру, психомоторной заторможенностью и ухудшением восприятия информации [29].

Однако, на сегодняшний день остается спорным вопрос о том, является ли возникновение апатии на фоне приема СИОЗС резидуальным симптомом депрессии (апатия как симптом) или представляет собой следствие приема антидепрессанта (апатия как синдром). Проводимые исследования на данный момент лишь расширяют клиническое представление о пациентах, принимающих данную группу препаратов. Так, в исследовании A. Orbroek и соавторы описывается снижение эмоциональной отзывчивости, как часть симптомокомплекса, вызванного приемом СИОЗС [30]. J. Price и G. Goodwin описывают появление чувства оцепенения, они также отмечают, что пациенты часто указывают на ограничение спектра эмоций, включая те, что являются частью их повседневной жизни [31, 32]. В работах S. Sato было уточнено формирование термина расторможенность при СИОЗС. Автор раскрывал расторможенность, как "делать то, что противоречит чувству этики", тогда как расторможенность, вызванная СИОЗС, по его мнению, скорее ближе к "делать то, что человек не хочет делать или то, что, как он знает, делать не

нужно"[33]. По мнению некоторых исследователей, СИОЗС-индуцированная апатия нередко ассоциирована с СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункцией. Так, 80% пациентов с СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункцией имеют клинически значимое притупление эмоций. Результаты обследования по шкале интенсивности эмоций по С. Laukes (LEIS) показали, что пациенты, у которых развилась СИОЗС-индуцированная сексуальная дисфункция, описывали помимо прочего снижение способности испытывать эротические мечты, сексуальное удовольствие и потерю интереса к сексу [30, 50].

Таким образом, учеными выделяется ряд различных эмоциональных изменений, включая общее снижение интенсивности или переживания всех эмоций, как положительных, так и отрицательных, появления чувства эмоциональной отстраненности и снижение эмоциональности в рамках межличностных отношений, как на личностном, так и на профессиональном уровнях. Объединяя полученные данные научное сообщество резюмирует, что клиническая перспектива изучения данного направления состоит в том, чтобы концептуализировать препараты группы СИОЗС, как способные вызывать апатию на поведенческом уровне (в виде снижения мотивации) и на эмоциональном уровне (в виде эмоционального притупления), что в конечном итоге может быть объединено, как СИОЗС индуцированный синдром апатии. В рамках данной консолидации были проведены клинические исследования, опыт которых свидетельствует о нескольких характеристиках этого синдрома. Во-первых, индуцированное СИОЗС безразличие может сопровождаться наличием низкой проницательности, особенно с появлением поведенческих симптомов (то есть низкой мотивации) [11, 34]. Во-вторых, начало синдрома может быть, как мимикрирующим и отсроченным (таким образом на клиническом

уровне может не наблюдаться появление безразличия в начале лечения СИОЗС), так и иметь молниеносный характер развития [11, 34]. Например, в исследовании здоровых добровольцев, первая неделя использования циталопрама была связана со снижением активности в компенсаторных сетях вентрального стриатума и вентральной медиальной орбитофронтальной коры [30, 50]. В-третьих, синдром, по-видимому, связан с дозированием СИОЗС, причем более высокие дозы с большей вероятностью вызывают поведенческое и/или эмоциональное состояние апатии [4, 11]. Наконец, синдром полностью разрешим либо снижением дозы, либо прекращением действия индуцирующего агента [4, 11].

1.4 Диагностика синдрома СИОЗС-индуцированной апатии

В настоящее время не существует единой установленной клинической шкалы оценки апатии. Самой старой и доступной на сегодняшний день является разработанная в 1991 году Marin и соавторами шкала оценки апатии (The Apathy Evaluation Scale (AES)). Шкала доступна в трех вариантах: клиницист (AES-C), информатор (AES-I) и самоотчет (AES-S) [35]. Marin и соавторы указывают, что клиническая версия AES (то есть AES-C) функционирует лучше всего, что может объяснить распространенность ее использования во многих исследованиях. AES-C - это 10-20-минутное полуструктурированное интервью, проводимое обученным интервьюером. Оно содержит два открытых и 18 закрытых вопросов, которые освещают мысли, чувства и действия пациентов за предыдущие четыре недели с оценками в диапазоне от 18 до 72 баллов [10]. Информация из открытых вопросов служит ориентиром для оценки 18 последующих закрытых вопросов. Оценка шкалы основана, прежде всего, на оценке клиницистом вербальных и невербальных выражений и

ответов респондента на протяжении всего интервью, за исключением нескольких пунктов самооценки .

Помимо AES, используются также смежные шкалы для оценки степени выраженности апатии. Так, в своем исследовании Orbroek и соавторы использовали шкалу эмоциональной интенсивности Laukes (Laukes Emotional Intensity Scale (LEIS)), которая представляет собой 18-балльный самоотчет в стиле шкалы Лайкерта и оценивает текущее и “обычное” эмоциональное состояние [30, 50].

К более современным инструментам, в данном случае, относится валидизированная в 2017 году шкала Оксфордского опросника эмоциональных побочных эффектов терапии антидепрессантами (Oxford Questionnaire on the Emotional Side-Effects of Antidepressants (OQESA)), которая представляет собой анализ ряда самоотчетов в стиле опросника Лайкерта [14].

OQESA исследует эмоциональный опыт респондентов за последнюю неделю. Она достоверно реагирует на общее снижение эмоционального фона, минимизацию положительных эмоций и эмоциональную отстраненность. Респондентов также спрашивают, в какой степени, по их мнению, их антидепрессант ответственен за ощущаемые симптомы.

Было установлено, что данный опросник позволяет достоверно фиксировать эмоциональные побочные эффекты при лечении антидепрессантами, дифференцируя их от симптомов депрессии. Таким образом данная шкала позволяет установить различия между апатией, как симптомом депрессии, и апатией, как отдельным синдромом, при опросе пациентов.

На сегодняшний день в России существует проблема использования указанных ранее международных шкал оценки апатии, так как отсутствуют на данный момент их валидированные переводы. В связи с чем, были разработаны и предложены отечественные аналоги, например шкала апатии Золотаревой А.А., представляющая из себя 12 пунктный опросник с диапазоном оценки от 12 до 48 баллов. Однако данная шкала ранее не применялась в рамках изучения СИОЗС-индуцированной апатии.

1.5 Лечение синдрома СИОЗС-индуцированной апатии

Появление признаков апатии в рамках проводимой терапии препаратами группы селективного ингибирования обратного захвата серотонина должно побудить лечащего врача прибегнуть к одной, из трех существующих на данный момент, клинической стратегии коррекции данной ситуации.

Первое стратегическое направление преодоления СИОЗС-индуцированной апатии предусматривает снижение (титрацию) дозы СИОЗС, при условии постоянного наблюдения за основными имеющимися симптомами депрессии. То есть подбираются дозировки антидепрессанта, которые успешно корректируют депрессивную симптоматику или большую ее часть, но не вызывают апатии. Эта стратегия может быть эффективной при применении антидепрессантов с более коротким периодом полувыведения [4]. Если не удастся осуществить титрацию доз исходного препарата, возможна замена его на СИОЗС с более коротким периодом полувыведения [6, 50].

Вторая стратегия заключается в аугментации терапии. Например, в своей работе Hoehn-Saric и соавторы рассматривают возможность добавления селективного ингибитора обратного захвата норадреналина и

дофамина - бупропиона [5]. В данном случае новый компонент будет способствовать в решении проблемы дофаминергической дисфункции у пациентов с апатией. Однако данный способ борьбы с СИОЗС-индуцированной апатией невозможно осуществить в России, так как препарат бупропион считается производным эфедрона и попадает под Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю.

Согласно с данным генезом расстройства многие ученые прибегают к использованию других агонистов катехоламинов в своих исследованиях. Так, в рамках второй стратегии лечения симптома апатии ключевую роль могут сыграть амантадин [36], бромокриптин [37], леводопа [38], селегилин [39], и метилфенидат [40]. Также имеются данные об использовании модафинила, как мультимодального стимулятора, повышающего активность гистаминовой, норадреналиновой, дофаминовой и орексиновой систем головного мозга [41]. Кроме того, в нескольких исследованиях изучалось влияние оланзапина в аспекте коррекции негативной симптоматики СИОЗС, в том числе апатии. В открытом исследовании у пациентов с депрессивным расстройством, которые лечились СИОЗС и проявляли апатию, добавление оланзапина в режим лечения приводило к значительному снижению AES [42].

Основа третьей стратегии заключается в замене препарата из группы СИОЗС на антидепрессант другой группы. Так, например, пациенты, которые испытывали апатию во время приема СИОЗС, не указывали на данную проблему при лечении ингибиторами моноаминоксидазы или трициклическими антидепрессантами [43]. В то же время, была изучена смена терапии с СИОЗС на агломелатин, у пациентов со слабо-выраженной депрессией и лекарственно-индуцированной апатией. Агомелатин представляет антидепрессант, стимулирующий рецепторы мелатонина 1-го

и 2-го типа и проявляющий антагонистическую активность в отношении 5-HT_{2C}-рецепторов [50]. Однако основным шагом, предпринимаемым клиницистами в рамках третьей стратегии решения СИОЗС-индуцированной апатии является переход на препараты группы СИОЗС/иН [3]. Так, возможным препаратом выбора может быть милнаципран (Иксел). Милнаципран — антидепрессант с двойным механизмом действия, наиболее норадренергический (сбалансированный) СИОЗС/иН, дозозависимо повышающий уровень серотонина и норадреналина в гиппокампе, а также уровень серотонина, норадреналина и дофамина в префронтальной коре (исследования *in vivo*) [44]. В низких дозах (25—75 мг) несколько преобладает норадренергическое действие, а в дозировке 100 мг/сут эффект становится равным (в соотношении серотонин/норадреналин) [45, 50]. Различия в эффектах СИОЗС и милнаципрана хорошо визуализируются при оценке действия препаратов по шкале SASS (шкала самооценки социальной адаптации), которая позволяет оценивать активный досуг, взаимоотношения с друзьями, в семье, на работе, общие социальные отношения и самовосприятие. В исследовании Ueda H, Takashi H, Mayumi K [46] в 2 раза больше пациентов достигли ремиссии по шкале SASS при лечении милнаципраном (средняя доза 83 мг/сут) в сравнении с пароксетином. Кроме того отмечается, что использование милнаципрана возможно и в рамках второй стратегии преодоления апатии - аугментации терапии. Комбинация СИОЗС с милнаципраном может в целом улучшить терапевтический ответ на антидепрессивную терапию. Например, сочетание милнаципрана с флувоксамином привело к выявлению терапевтической реакции у 80% пациентов через 3 нед терапии. Кроме того милнаципран способен положительно влиять на сексуальную дисфункцию, развившуюся на фоне приема СИОЗС, особенно у женщин. В исследовании D.Baidwin и соавт. [47] оценивали действие препарата милнаципран у пациентов, не

отвечавших на терапию СИОЗС, с СИОЗС-опосредованными сексуальными нарушениями при наблюдении 80 больных, из которых было 64 женщины в процессе лечения флуоксетином 20 мг/сут, пароксетином 20 мг/сут и сертралином 100 мг/сут.

Таким образом, на сегодняшний день существуют разные схемы борьбы с СИОЗС-индуцированной апатией. Однако распространенность многих из представленных препаратов варьирует в зависимости от законодательства разных стран. Поэтому, на территории Российской Федерации милнаципран является препаратом выбора для большинства пациентов с депрессией с СИОЗС - индуцированной апатией, так как, являясь сопоставимым с трициклическими антидепрессантами по эффективности, он имеет гораздо меньший спектр побочных эффектов, при этом имеет большую, чем СИОЗС, эффективность [48].

Важно отметить, что при применении милнаципрана необходимо учитывать такие особенности действия норадренергических антидепрессантов, как влияние на уровень артериального давления (АД). При наличии повышенного АД требуется предварительная его коррекция. Поэтому назначение данного препарата может быть затруднено в старшей возрастной группе.

Таким образом, на сегодняшний день можно предполагать существование СИОЗС-индуцированной апатии [49]. Вероятно, этот феномен является следствием именно терапии, а не резидуальной симптоматикой депрессии. Однако освещенность и изученность синдрома апатии при терапии СИОЗС остается недостаточной, а с ростом употребления СИОЗС в мире необходимость проведения дополнительных исследований только возрастает.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1 Материал исследования

Было обследовано 30 пациентов с аффективными расстройствами в соответствии с МКБ-10, которые получали терапию СИОЗС более месяца.

Критериями включения являлись возраст от 18 до 50 лет, диагноз аффективного расстройства (F30-F39) по МКБ-10 или диагноз смешанного тревожно-депрессивного расстройства (F41.2) по МКБ-10 или диагноз “реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации” (F43) по МКБ-10, при наличии депрессивного синдрома в составе заболевания, а также терапии препаратами СИОЗС не менее месяца.

Критериями исключения было наличие органических заболеваний головного мозга, черепно-мозговых травм, злоупотребление или зависимость от психоактивных веществ, наличие острых соматических заболеваний или обострения хронических соматических заболеваний.

Медиана возраста группы составил 24 года, при этом минимальный возраст был 18 лет, максимальный - 49 лет. Все респонденты были женщинами.

Распределение по диагнозам было следующее: рекуррентное депрессивное расстройство - 37%, смешанное тревожно-депрессивное расстройство - 37%, биполярное аффективное расстройство - 13%, оставшиеся 13% были отнесены к группе “другое”, куда вошли такие диагнозы как расстройство приспособительных реакций (F43.2) и дистимия (F34.1).

Давность заболевания среди опрошенных разнилась от нескольких месяцев до 26 лет и в среднем составила $6,5 \pm 2,3$ лет. 57% пациентов начинали лекарственную терапию с препаратов СИОЗС, остальное 43%

сначала принимали препараты других групп. Среди пациентов общая протяженность непрерывного приема препаратов СИОЗС в среднем составила 1,2 года, наименьшее было 3 месяца, наибольшее - 5 лет. Длительность непрерывного приема последнего препарата СИОЗС, если препараты менялись, в среднем составила $10,1 \pm 3,7$ месяцев, наименьшая продолжительность была 2 месяца, наибольшая - 3 года.

На момент обследования уровень тревоги в баллах по шкале HADS в среднем был $8,6 \pm 3,6$, что соответствует субклинической тревоге. Уровень депрессии по шкале HADS в баллах на момент обследования среди пациентов был $7,2 \pm 4,6$, что соответствует норме. Минимальный уровень тревоги в баллах составил 0, максимальный - 15, что соответствует норме и клинической депрессии соответственно.

Распределение по приему СИОЗС среди пациентов было следующее: сертралин - 40,0%, пароксетин - 13,3%, флувоксамин - 6,7%, флуоксетин - 26,7%, эсциталопрам - 10,0%, циталопрам - 3,3%.

2.2 Методы исследования

В исследовании применялся метод клинико-шкальной оценки. Каждому пациенту была проведена оценка уровня тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), оценка удовлетворенности лекарственной терапией по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 100). Затем проводилась ретроспективная оценка уровня апатии по шкале апатии на момент до начала терапии препаратами СИОЗС, после чего пациенту предлагалось оценить уровень апатии на сегодняшний момент. Также проводился опрос по составленной карте обследования (приложение 1) для уточнения информации о пациенте. В том числе в процессе опроса уточнялось есть ли у пациентов субъективное ощущение апатии в данный момент и связывают ли они его с приемом СИОЗС.

Госпитальная шкала тревоги депрессии (HADS) (приложение 2) разработана для выявления признаков тревоги и депрессии в условиях общемедицинской практики. Она представляет из себя опросник, состоящий из 14 вопросов (7 по депрессии и 7 по тревоге) с 4 вариантами ответов, каждому из которых соответствует определенное количество баллов. Пациент заполняет опросник самостоятельно, после чего производится подсчет набранных баллов отдельно по депрессии и тревоге. 0-7 баллов - норма, 8-10 - субклиническая депрессия/тревога, 11 и более - клиническая депрессия/тревога.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) удовлетворенности лекарственной терапией (приложение 3) представляет из себя визуально-аналоговую шкалу от 0 до 100, где 0 - я совсем не удовлетворен результатами терапии, 100 - я абсолютно удовлетворен результатами терапии. Респондентам предлагалось провести линию от черного прямоугольника в центре к значению, которое кажется им наиболее подходящим для ответа.

В данном исследовании применялась шкала апатии Золотаревой А.А. (приложение 4), представляющая из себя опросник из 12 утверждений, каждому из которых соответствует 4 ответа (“не согласен”, “скорее не согласен”, “скорее согласен”, “согласен”), пациенты заполняют опросник самостоятельно. Каждому ответу соответствует определенное количество баллов, после заполнения опросника баллы подсчитываются. Результаты описываются следующим образом: 17 и менее баллов - низкий уровень апатии, 18-31 - средний уровень апатии, 32 и более - высокий уровень апатии.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО “Статтех”, Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 - Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения - с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Частота и характеристика апатии у опрошенных пациентов

Таблица 1 - Апатия на момент обследования по шкале апатии

Показатель	Единица измерения	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / Q_1-Q_3	n	min	max
Апатия на момент обследования по шкале апатии, $M \pm SD$	баллы	$24,2 \pm 7,6$	21,4 – 27,1	30	12	41

В основном у пациентов на момент опроса был средний уровень апатии.

Таблица 2 - Характеристики апатии

Показатель	Категория	Абс.	%
Уровень апатии на момент обследования по шкале апатии	Низкий уровень апатии	7	23,3
	Средний уровень апатии	17	56,7
	Высокий уровень апатии	6	20,0
Объективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии)	Снижение апатии при терапии СИОЗС	28	93,3
	Увеличение апатии при терапии СИОЗС	2	6,7
Субъективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС	Отсутствие субъективного ощущения апатии	23	76,7
	Субъективное ощущение появления апатии при терапии СИОЗС	7	23,3

Средний уровень апатии встречался чаще всего среди пациентов, низкий и высокий уровни апатии присутствуют в выборке в примерно одинаковом соотношении.

Объективное увеличение апатии во время терапии СИОЗС по шкале апатии было выявлено всего у 6,7% пациентов, однако 23,3% респондентов отметили субъективное увеличение апатии, которое связывают непосредственно с приемом препаратов СИОЗС. Таким образом субъективно отмечают увеличение апатии на СИОЗС больше людей, чем регистрируется с помощью шкалы апатии. Не все пациенты с высоким уровнем апатии на момент обследования (6 пациентов) отмечали субъективное улучшение апатии именно при приеме СИОЗС (3 пациента).

Таблица 3 - Структура пациентов с объективным увеличением апатии на СИОЗС

Показатель	Категория	Абс.	%
Уровень апатии на момент обследования по шкале апатии	Высокий уровень апатии	2	100,0
Препарат СИОЗС на момент обследования	Флувоксамин	1	50,0
	Флуоксетин	1	50,0
Дозировка СИОЗС на момент обследования	Низкая доза	1	50,0
	Высокая доза	1	50,0
Применение других препаратов кроме СИОЗС	Да	2	100,0
Общая протяженность непрерывного приема препаратов СИОЗС	< 6 месяцев	1	50,0
	≥ 3 лет	1	50,0
Длительность непрерывного приема последнего препарата СИОЗС	< 6 месяцев	1	50,0
	≥ 1 года, < 2 лет	1	50,0
Изменение препарата СИОЗС за время терапии	СИОЗС не менялись	2	100,0

У всех пациентов с объективным увеличением апатии на СИОЗС на момент обследования был высокий уровень апатии. Эти пациенты принимали либо флуоксетин в низкой дозе, либо флувоксамин в высокой дозе. Все пациенты в этой группе также принимали другие препараты кроме СИОЗС. При этом протяженность приема СИОЗС отличалась от нескольких месяцев до нескольких лет. У обоих респондентов не менялись СИОЗС в процессе терапии.

Таблица 4 - Структура пациентов с субъективным увеличением апатии на СИОЗС

Показатель	Категория	Абс.	%
Уровень апатии на момент обследования по шкале апатии	Средний уровень апатии	4	57,1
	Высокий уровень апатии	3	42,9
Препарат СИОЗС на момент обследования	Сертралин	1	14,3
	Флувоксамин	2	28,6
	Флуоксетин	3	42,9
	Циталопрам	1	14,3
Дозировка СИОЗС на момент обследования	Низкая доза	4	57,1
	Высокая доза	3	42,9
Применение других препаратов кроме СИОЗС	Нет	4	57,1
	Да	3	42,9
Общая протяженность непрерывного приема препаратов СИОЗС	< 6 месяцев	1	14,3
	≥ 1 года, < 2 лет	2	28,6
	≥ 2 лет, < 3 лет	2	28,6
	≥ 3 лет	2	28,6

Длительность непрерывного приема последнего препарата СИОЗС	< 6 месяцев	1	14,3
	≥ 1 года, < 2 лет	5	71,4
	≥ 2 лет	1	14,3
Изменение препарата СИОЗС за время терапии	СИОЗС не менялись	6	85,7
	СИОЗС менялись	1	14,3

Среди пациентов отметивших увеличение апатии при приеме СИОЗС встречался средний и высокий уровень апатии примерно поровну. Большинство данных пациентов принимали флуоксетин или флувоксамин, как и в случае с пациентами с объективным увеличением апатии, однако встречались и те, кто принимал сертралин и циталопрам. При этом дозы СИОЗС сильно отличались у всех пациентов, так же как и длительность приема СИОЗС. Обращает на себя внимание, что 6 из 7 пациентов с увеличением апатии не меняли препарат СИОЗС с начала терапии.

3.2 Зависимость показателей апатии от характеристик терапии

Таблица 5 - Характеристика терапии среди пациентов

Показатель	Категория	Абс.	%
Препарат СИОЗС на момент обследования	Сертралин	12	40,0
	Пароксетин	4	13,3
	Флувоксамин	2	6,7
	Флуоксетин	8	26,7
	Эсциталопрам	3	10,0
	Циталопрам	1	3,3

Дозировка СИОЗС на момент обследования	Низкая доза	16	55,2
	Средняя доза	6	20,7
	Высокая доза	7	24,1
Применение других препаратов кроме СИОЗС	Нет	15	50,0
	Да	15	50,0
Общая протяженность непрерывного приема препаратов СИОЗС	< 6 месяцев	9	30,0
	≥ 6 месяцев, < 1 года	4	13,3
	≥ 1 года, < 2 лет	9	30,0
	≥ 2 лет, < 3 лет	5	16,7
	≥ 3 лет	3	10,0
Длительность непрерывного приема последнего препарата СИОЗС	< 6 месяцев	12	40,0
	≥ 6 месяцев, < 1 года	5	16,7
	≥ 1 года, < 2 лет	10	33,3
	≥ 2 лет	3	10,0
Изменение препарата СИОЗС за время терапии	СИОЗС не менялись	25	83,3
	СИОЗС менялись	5	16,7

Большинство опрошенных пациентов принимали в качестве СИОЗС сертралин. Также существенная доля пациентов принимала флуоксетин. Большинство пациентов принимают СИОЗС в низкой дозе, а процентное соотношение между средней и высокой дозой примерно равное. Респондентов принимавших кроме СИОЗС другие препараты и респондентов принимавших только СИОЗС было равное количество. Больше всего респондентов относится к группе тех, кто принимает СИОЗС менее 6 месяцев и тех, кто принимает СИОЗС от 1 года до 2 лет. У большинства пациентов не менялись назначенные с начала терапии препараты СИОЗС.

Был проведен анализ изменений апатии в зависимости от препарата СИОЗС на момент обследования.

Таблица 6 - Анализ изменений апатии в зависимости от препарата СИОЗС на момент обследования

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Препарат СИОЗС на момент обследования						p
		Сертралин	Пароксетин	Флувоксамин	Флуоксетин	Эсциталопрам	Циталопрам	
Объективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии), абс. (%)	Снижение апатии при терапии СИОЗС	12 (100)	4 (100)	1 (50)	7 (87,5)	3 (100)	1 (100)	0,181
	Увеличение апатии при терапии СИОЗС	–	–	1 (50)	1 (12,5)	–	–	
Субъективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС, абс. (%)	Отсутствие субъективного ощущения апатии	11 (91,67)	4 (100)	–	5 (62,5)	3 (100)	–	0,013*
	Субъективное ощущение появления апатии при терапии СИОЗС	1 (8,33)	–	2 (100)	3 (37,5)	–	1 (100)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В данной таблице видно, что сертралин только в 8,3% случаев (1 случай из 12) вызывал субъективное ощущение увеличения апатии и не

было случаев объективного увеличения апатии на сертралине в данной выборке. Пароксетин никогда не вызывал увеличение апатии. Оба пациента на флувоксамине отмечали субъективное увеличение апатии, у одного из них также было отмечено объективное увеличение апатии по шкале апатии. У пациентов на флуоксетине были разные результаты, однако можно отметить, что процент выявления субъективной апатии на данном препарате был достаточно высок, кроме того один из двух случаев объективного увеличения апатии также был зарегистрирован при приеме флуоксетина. Эсциталопрам никогда не вызывал увеличения апатии в данной выборке. Пациент принимавших циталопрам отмечал субъективное увеличение апатии, но у него не было зарегистрировано объективного увеличения апатии за время терапии СИОЗС.

Исходя из полученных данных при оценке субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС в зависимости от препарата СИОЗС на момент обследования, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,013$) *(используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц)*

При анализе Объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) в зависимости от препарата СИОЗС на момент обследования, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,181$) *(используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц)*

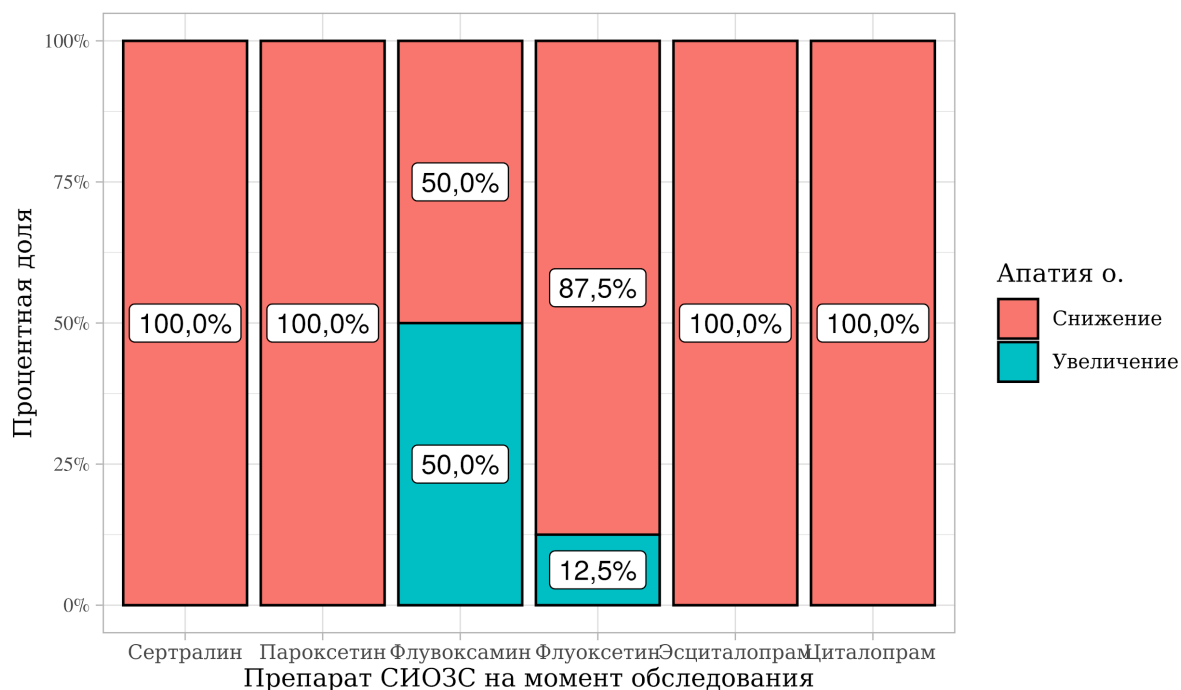


Рисунок 1 – Анализ объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) в зависимости от препарата СИОЗС на момент обследования

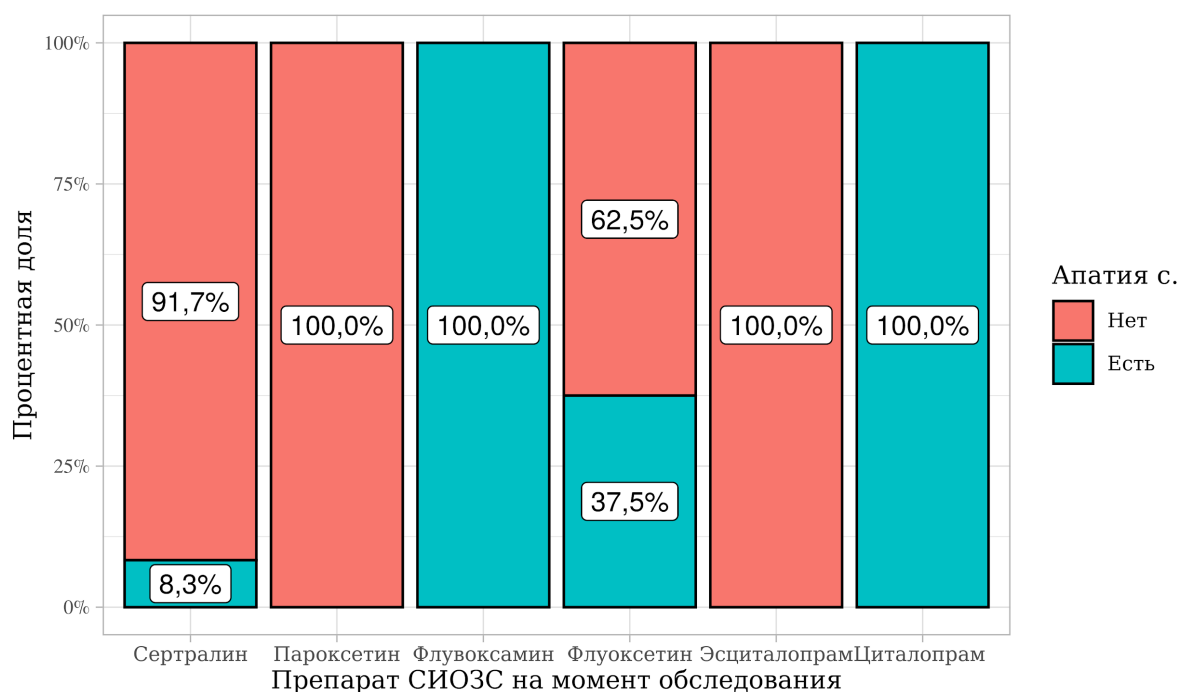


Рисунок 2 – Анализ субъективного изменения уровня апатии за время
терапии СИОЗС в зависимости от препарата СИОЗС на момент
обследования

Нами был выполнен анализ изменений апатии в зависимости от
Дозировка СИОЗС на момент обследования.

Таблица 7 - Анализ изменений апатии в зависимости от дозировки СИОЗС
на момент обследования

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Дозировка СИОЗС на момент обследования			p
		Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза	
Объективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии), абс. (%)	Снижение апатии при терапии СИОЗС	15 (93,75)	6 (100)	6 (85,71)	0,731
	Увеличение апатии при терапии СИОЗС	1 (6,25)	–	1 (14,29)	
Субъективно е изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС, абс. (%)	Отсутствие субъективного ощущения апатии	12 (75)	6 (100)	4 (57,14)	0,279
	Субъективное ощущение появления апатии при терапии СИОЗС	4 (25)	–	3 (42,86)	

При оценке объективного изменения уровня апатии за время терапии
СИОЗС (по шкале апатии), субъективного изменения уровня апатии за
время терапии СИОЗС в зависимости от дозировки СИОЗС на момент
обследования, нам не удалось установить статистически значимых
различий ($p = 0,731$, $p = 0,279$ соответственно) (используемые методы:

Точный критерий Фишера для многопольных таблиц, Точный критерий Фишера для многопольных таблиц)

Низкая и высокая доза препаратов СИОЗС примерно в одинаковом количестве случаев вызывала, как субъективное так и объективное увеличение апатии, при этом не зарегистрировано увеличения апатии при приеме средне дозы.

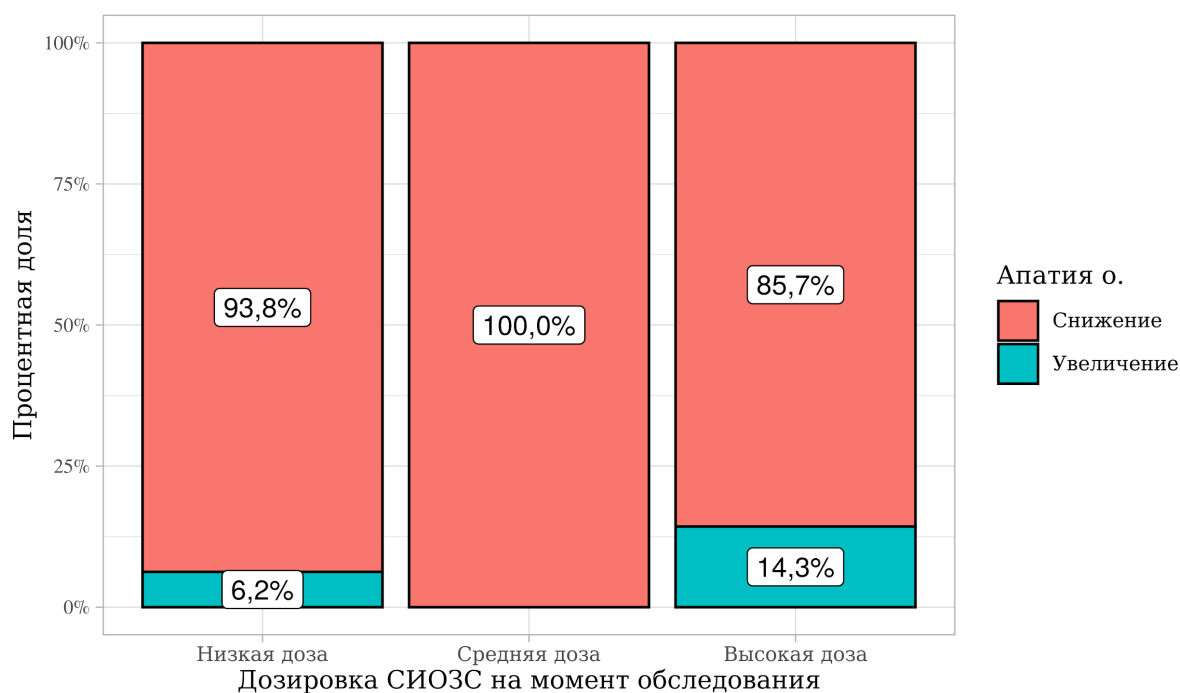


Рисунок 3 – Анализ объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) в зависимости от Дозировка СИОЗС на момент обследования

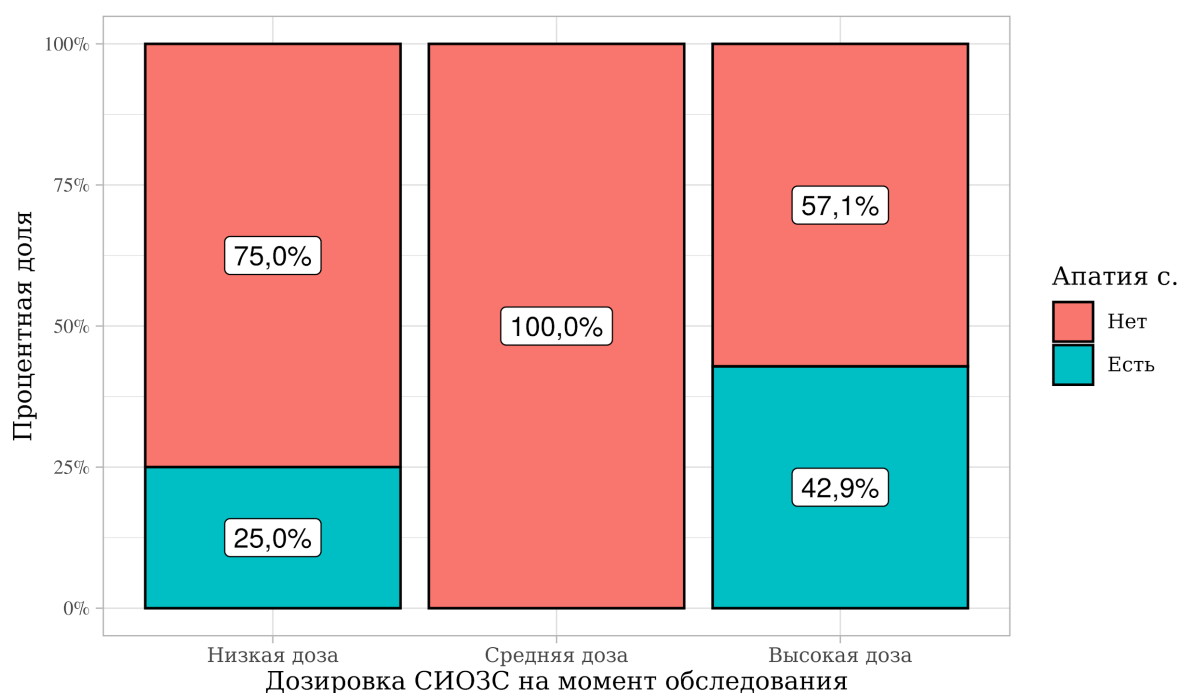


Рисунок 4 – Анализ субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС в зависимости от дозировка СИОЗС на момент обследования

Нами был проведен анализ изменений апатии в зависимости от применения других препаратов кроме СИОЗС.

Таблица 8 - Анализ изменений апатии в зависимости от применения других препаратов кроме СИОЗС

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Применение других препаратов кроме СИОЗС		p
		Нет	Да	
Объективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии),	Снижение апатии при терапии СИОЗС	15 (100)	13 (86,67)	0,483
	Увеличение апатии при терапии СИОЗС	–	2 (13,33)	

абс. (%)				
Субъективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС, абс. (%)	Отсутствие субъективного ощущения апатии	11 (73,33)	12 (80)	1
	Субъективное ощущение появления апатии при терапии СИОЗС	4 (26,67)	3 (20)	

При оценке объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) и субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС в зависимости от применения других препаратов кроме СИОЗС, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,483$, $p = 1$ соответственно) (*используемые методы: Точный критерий Фишера, Точный критерий Фишера*)

Шансы субъективного ощущения появления апатии при терапии СИОЗС в группе да были ниже в 1,45 раза, по сравнению с группой нет, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,69; 95% ДИ: 0,12 – 3,79).

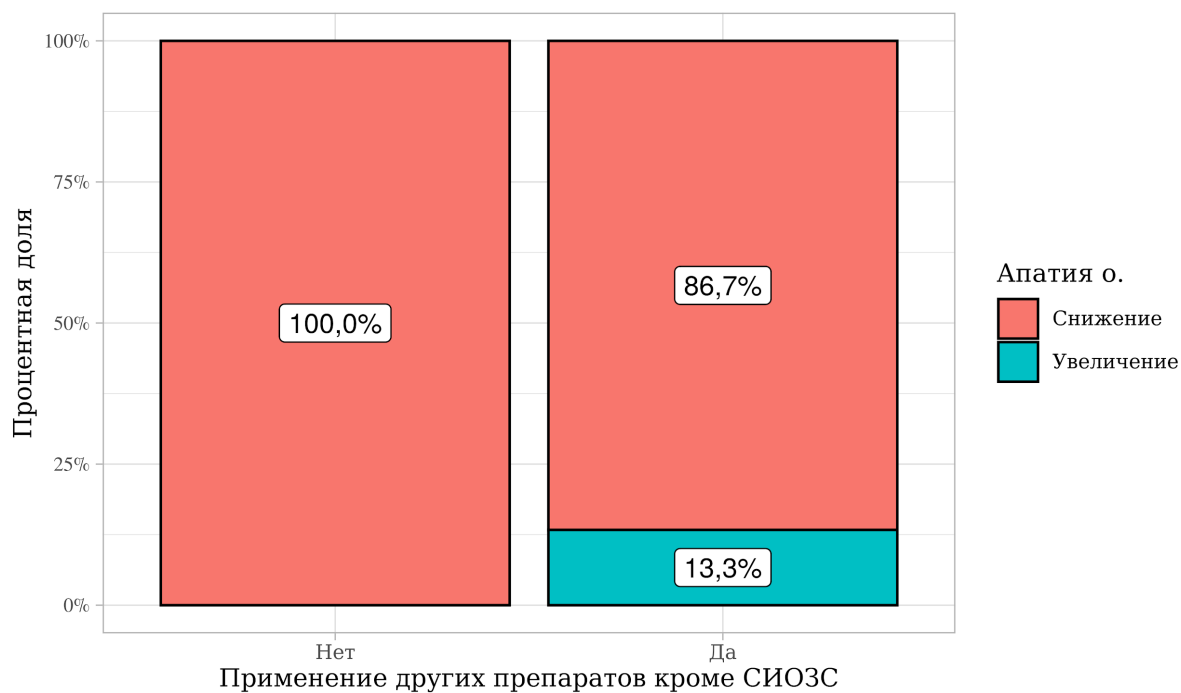


Рисунок 5 – Анализ объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) в зависимости от применения других препаратов кроме СИОЗС

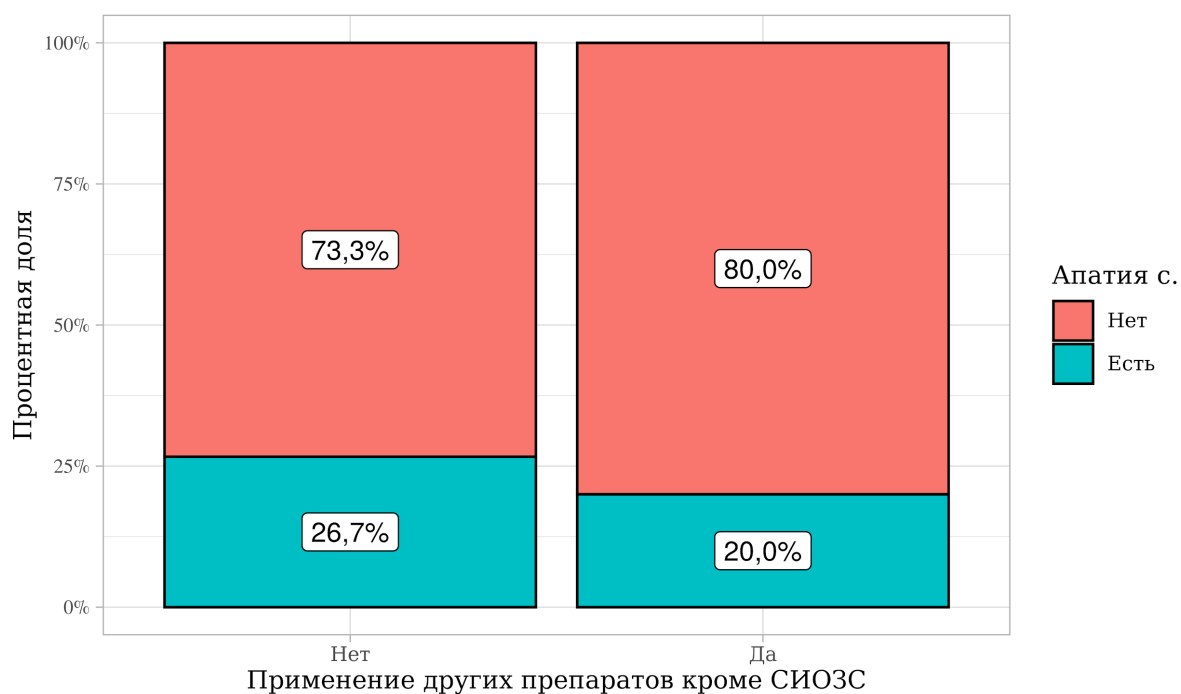


Рисунок 6 – Анализ субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС в зависимости от применения других препаратов кроме СИОЗС

Был проведен анализ изменений апатии в зависимости от общей протяженности непрерывного приема препаратов СИОЗС.

Таблица 9 - Анализ изменений апатии в зависимости от общей протяженности непрерывного приема препаратов СИОЗС

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Общая протяженность непрерывного приема препаратов СИОЗС		p
		< 1 года	≥ 1 года	
Объективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии), абс. (%)	Снижение апатии при терапии СИОЗС	12 (92,31)	16 (94,12)	1
	Увеличение апатии при терапии СИОЗС	1 (7,69)	1 (5,88)	
Субъективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС, абс. (%)	Отсутствие субъективного ощущения апатии	12 (92,31)	11 (64,71)	0,104
	Субъективное ощущение появления апатии при терапии СИОЗС	1 (7,69)	6 (35,29)	

Среди групп пациентов с субъективным и объективным увеличением были пациенты с очень разной протяженностью непрерывного приема СИОЗС.

При оценке Объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) и субъективного изменения уровня апатии за

время терапии СИОЗС в зависимости от общей протяженности непрерывного приема препаратов СИОЗС, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 1$, $p = 0,104$ соответственно) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц, Точный критерий Фишера для многопольных таблиц)

Шансы в группе показателя “ ≥ 1 года” были ниже в 1,33 раза, по сравнению с группой показателя “ < 1 года”, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,75; 95% ДИ: 0,04 – 13,24).

Шансы в группе показателя “ ≥ 1 года” были выше в 6,55 раза, по сравнению с группой показателя “ < 1 года”, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,68 – 63,33).

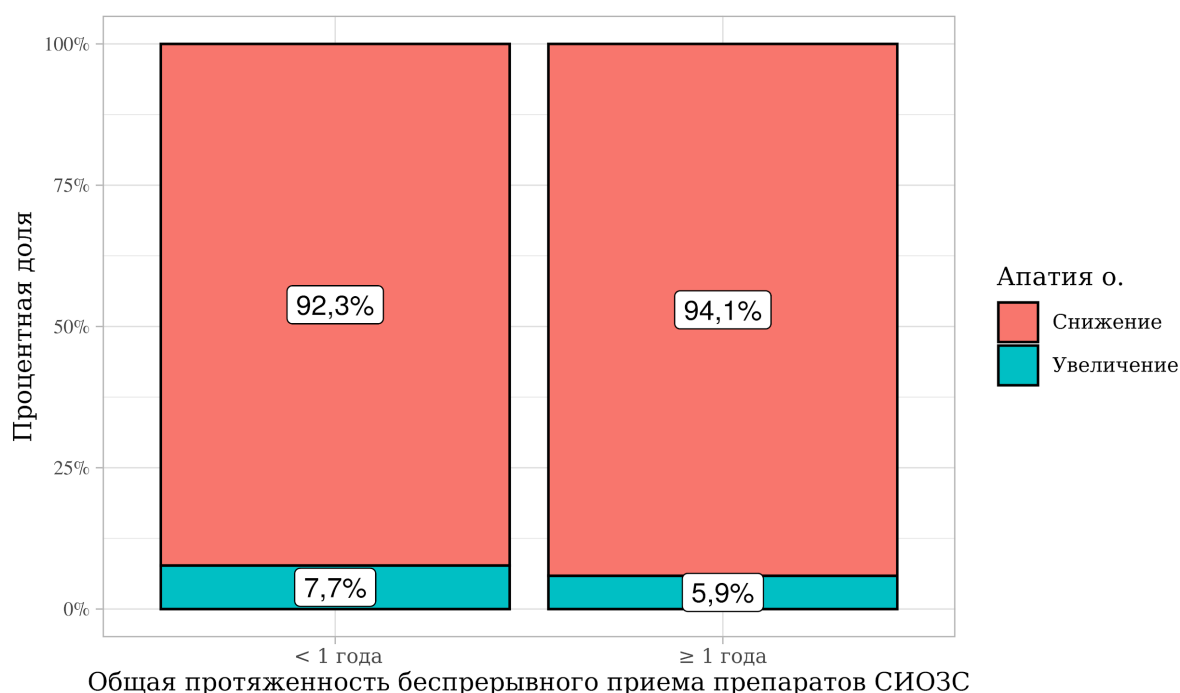


Рисунок 7 – Анализ Объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) в зависимости от общей протяженности непрерывного приема препаратов СИОЗС

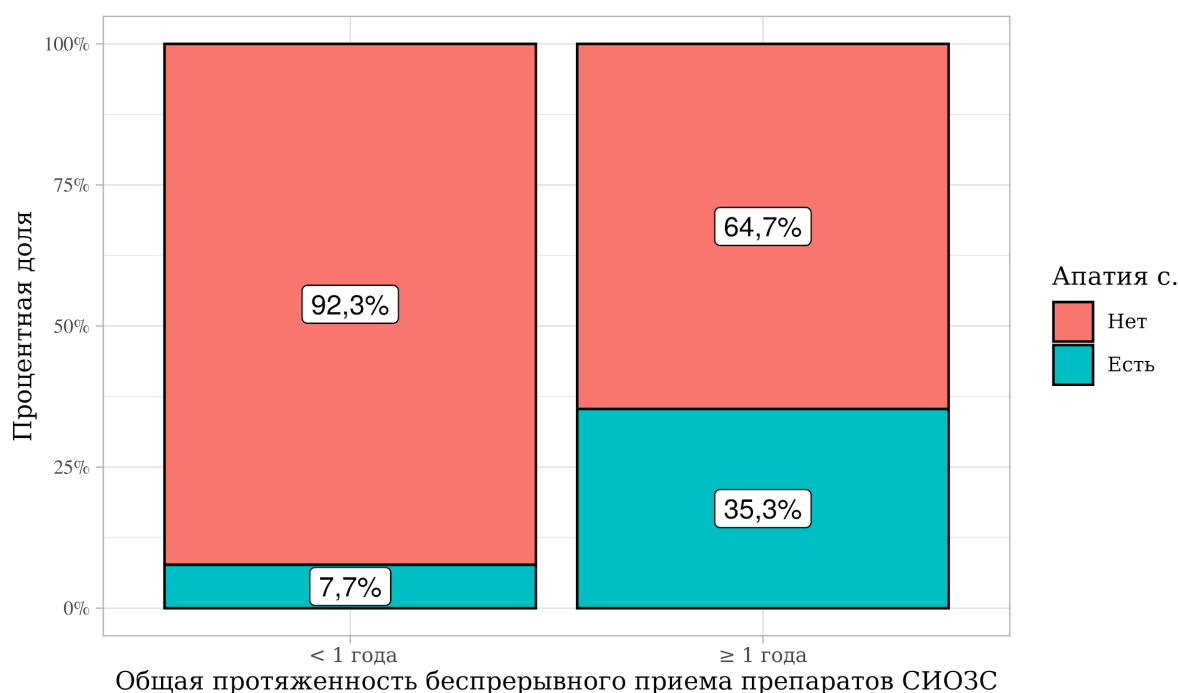


Рисунок 8 – Анализ субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС в зависимости от общей протяженности непрерывного приема препаратов СИОЗС

Был проведен анализ изменений апатии в зависимости от длительности непрерывного приема последнего препарата СИОЗС.

Таблица 10 - Анализ изменений апатии в зависимости от длительности непрерывного приема последнего препарата СИОЗС

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Длительность непрерывного приема последнего препарата СИОЗС		p
		< 1 года	≥ 1 года	
Объективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии), абс. (%)	Снижение апатии при терапии СИОЗС	16 (94,12)	12 (92,31)	1
	Увеличение апатии при терапии СИОЗС	1 (5,88)	1 (7,69)	

Субъективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС, абс. (%)	Отсутствие субъективного ощущения апатии	16 (94,12)	7 (53,85)	0,025*
	Субъективное ощущение появления апатии при терапии СИОЗС	1 (5,88)	6 (46,15)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Среди пациентов с увеличением апатии встречались пациенты как с небольшой длительностью непрерывного приема последнего антидепрессанта так и с достаточно продолжительной. Однако большинство пациентов с увеличением апатии все же принимали СИОЗС больше года.

В результате анализа субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС в зависимости от длительности непрерывного приема последнего препарата СИОЗС, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,025$) (*используемые методы: Точный критерий Фишера*)

При сравнении объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) в зависимости от длительности непрерывного приема последнего препарата СИОЗС, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 1$) (*используемые методы: Точный критерий Фишера*)

Шансы в группе показателя “ ≥ 1 года” были выше в 1,33 раза, по сравнению с группой показателя “ < 1 года”, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,08 – 23,54).

Шансы в группе показателя “ ≥ 1 года” были выше в 13,71 раза, по сравнению с группой показателя “ < 1 года”, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,38 – 136,21).

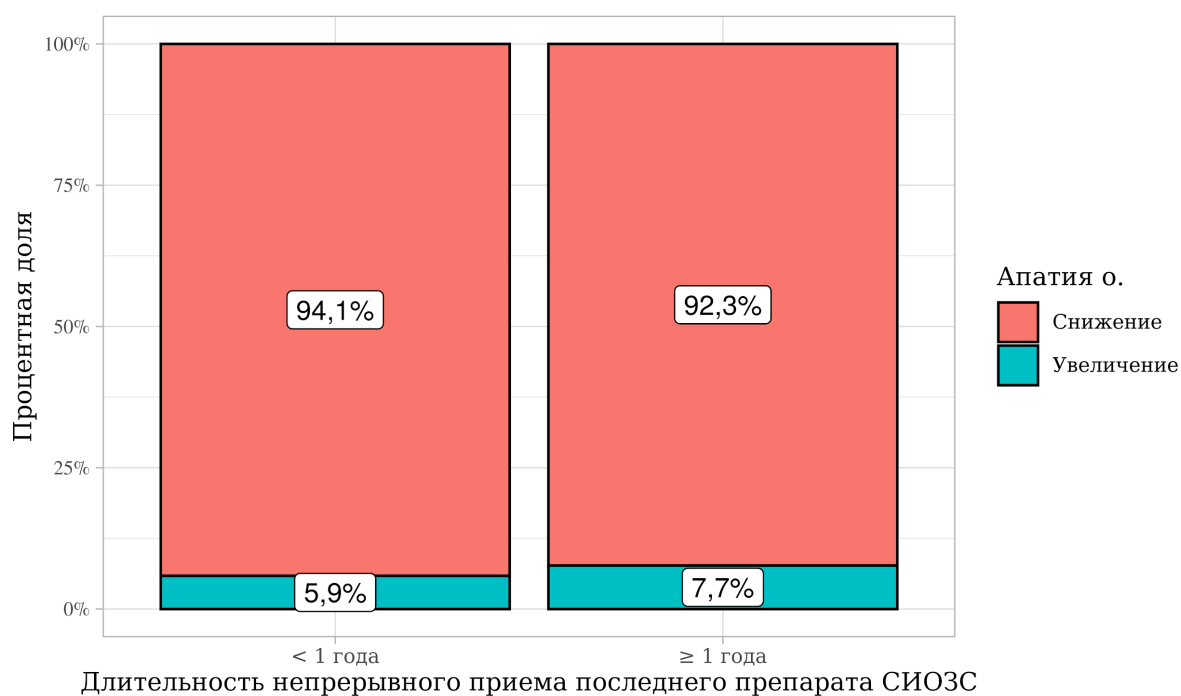


Рисунок 9 – Анализ объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) в зависимости от длительности непрерывного приема последнего препарата СИОЗС

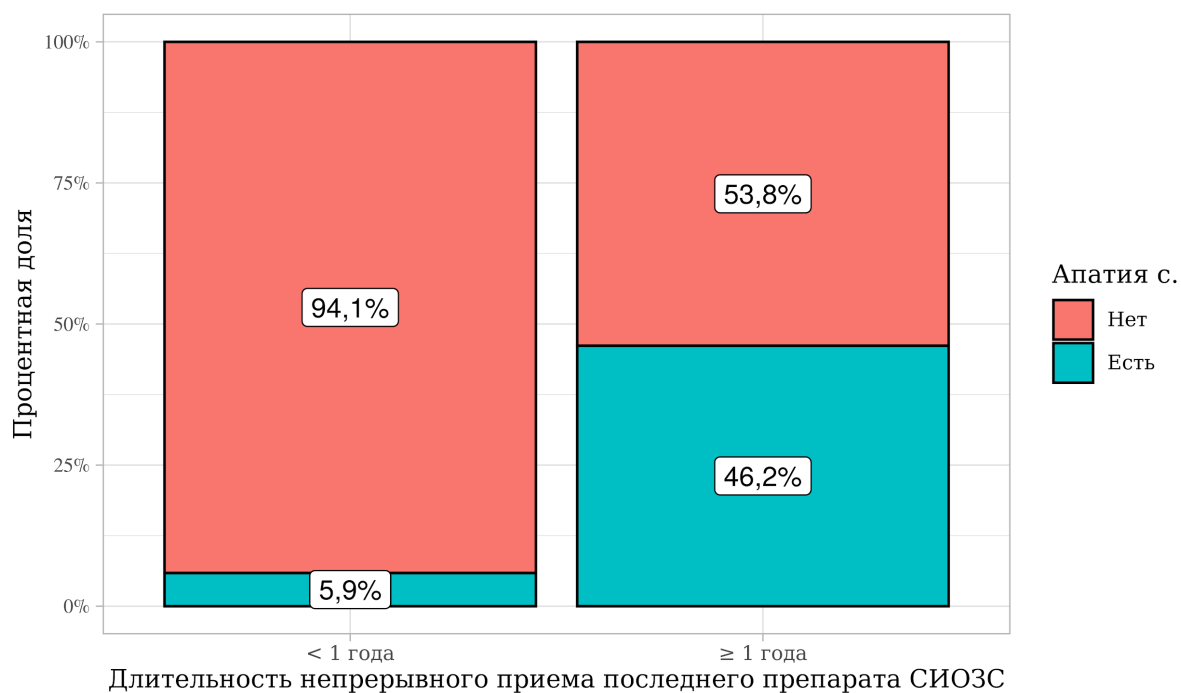


Рисунок 10 – Анализ субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС в зависимости от длительности непрерывного приема последнего препарата СИОЗС

Был выполнен анализ изменений апатии в зависимости от изменения препарата СИОЗС за время терапии.

Таблица 11 - Анализ изменений апатии в зависимости от изменения препарата СИОЗС за время терапии

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Изменение препарата СИОЗС за время терапии		p
		СИОЗС не менялись	СИОЗС менялись	
Объективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии), абс. (%)	Снижение апатии при терапии СИОЗС	23 (92)	5 (100)	1
	Увеличение апатии при терапии СИОЗС	2 (8)	–	
Субъективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС, абс. (%)	Отсутствие субъективного ощущения апатии	19 (76)	4 (80)	1
	Субъективное ощущение появления апатии при терапии СИОЗС	6 (24)	1 (20)	

При оценке объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии), субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС в зависимости от изменения препарата СИОЗС за время терапии, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 1$, $p = 1$ соответственно) (используемые методы: Точный критерий Фишера, Точный критерий Фишера)

Шансы появления субъективного ощущения появления апатии при терапии СИОЗС в группе показателя “СИОЗС менялись” были ниже в 1,26

раза, по сравнению с группой показателя “СИОЗС не менялись”, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,79; 95% ДИ: 0,07 – 8,52).

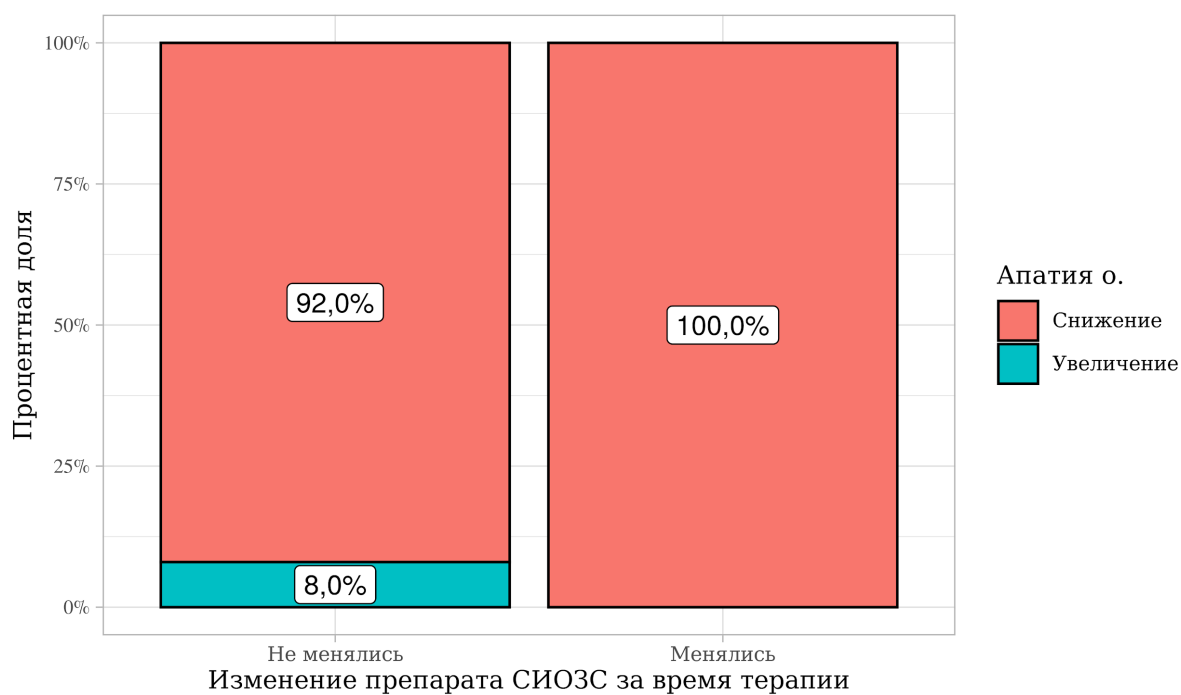


Рисунок 11 – Анализ объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) в зависимости от изменения препарата СИОЗС за время терапии

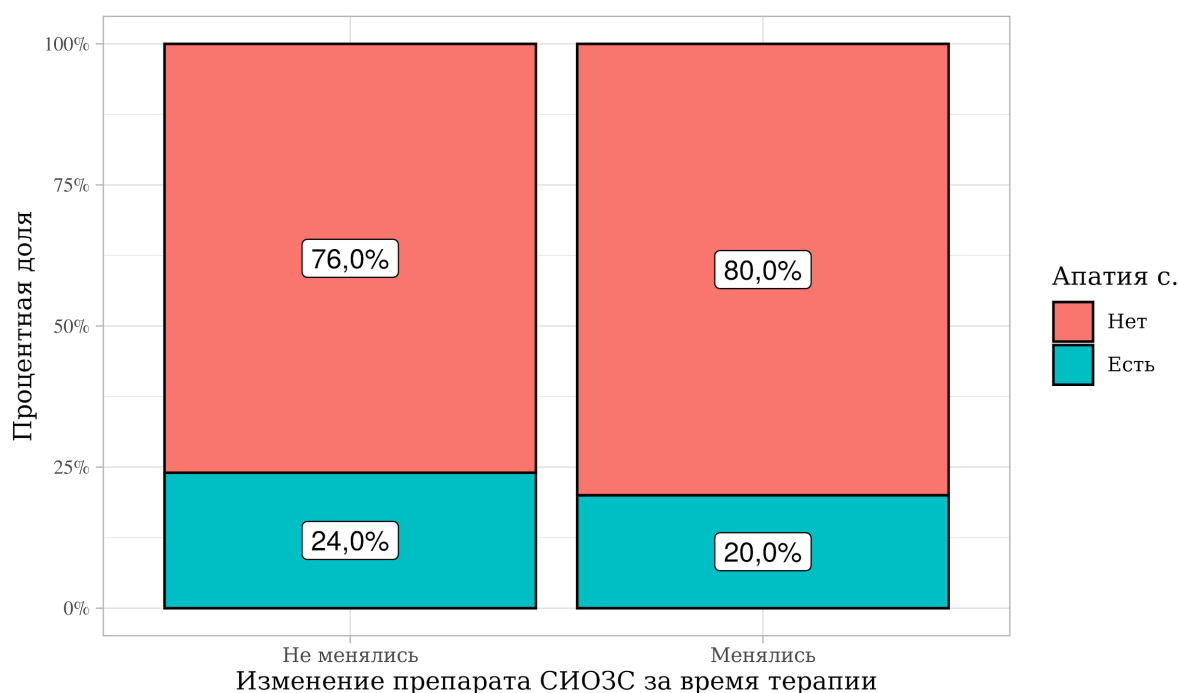


Рисунок 12 – Анализ субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС в зависимости от изменения препарата СИОЗС за время терапии

3.3 Зависимость удовлетворенности лекарственной терапией от показателей апатии

Таблица 12 - Удовлетворенность лекарственной терапией среди пациентов

Показатель	Единица измерения	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / Q_1-Q_3	n	min	max
Удовлетворенность лекарственной терапией (ВАШ), Me	%	75	65 – 94	30	20	100

Удовлетворенность лекарственной терапией среди пациентов в среднем была не очень высокой, однако большинство пациентов все же были скорее удовлетворены терапией, чем не удовлетворены.

Нами был выполнен анализ удовлетворенности лекарственной терапией в зависимости от изменений апатии.

Таблица 13 - Анализ удовлетворенности лекарственной терапией в зависимости от изменений апатии

Показатель	Категории	Удовлетворенность лекарственной терапией (ВАШ) (%)		p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ -Q ₃	
Объективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии), абс. (%)	Снижение апатии при терапии СИОЗС	75	65 - 95	0,033*
	Увеличение апатии при терапии СИОЗС	32	31 - 34	
Субъективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС, абс. (%)	Отсутствие субъективного ощущения апатии	80	70 - 98	0,009*
	Субъективное ощущение появления апатии при терапии СИОЗС	60	32 - 68	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При сопоставлении удовлетворенности лекарственной терапией в зависимости от показателя объективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии) и показателя субъективное изменение уровня апатии за время терапии СИОЗС, нами были установлены статистически значимые различия (p = 0,033, p = 0,009 соответственно) (используемые методы: U-критерий Манна-Уитни, U-критерий Манна-Уитни). В данной таблице и на диаграммах ниже хорошо видно,

что уровень удовлетворенности терапией среди пациентов с увеличением апатии на СИОЗС (как объективном так и субъективном) был значительно ниже, чем у пациентов, у которых не наблюдалось подобного увеличения апатии, что говорит о тесной связи между появлением апатии при терапии СИОЗС и удовлетворенностью терапией среди пациентов.

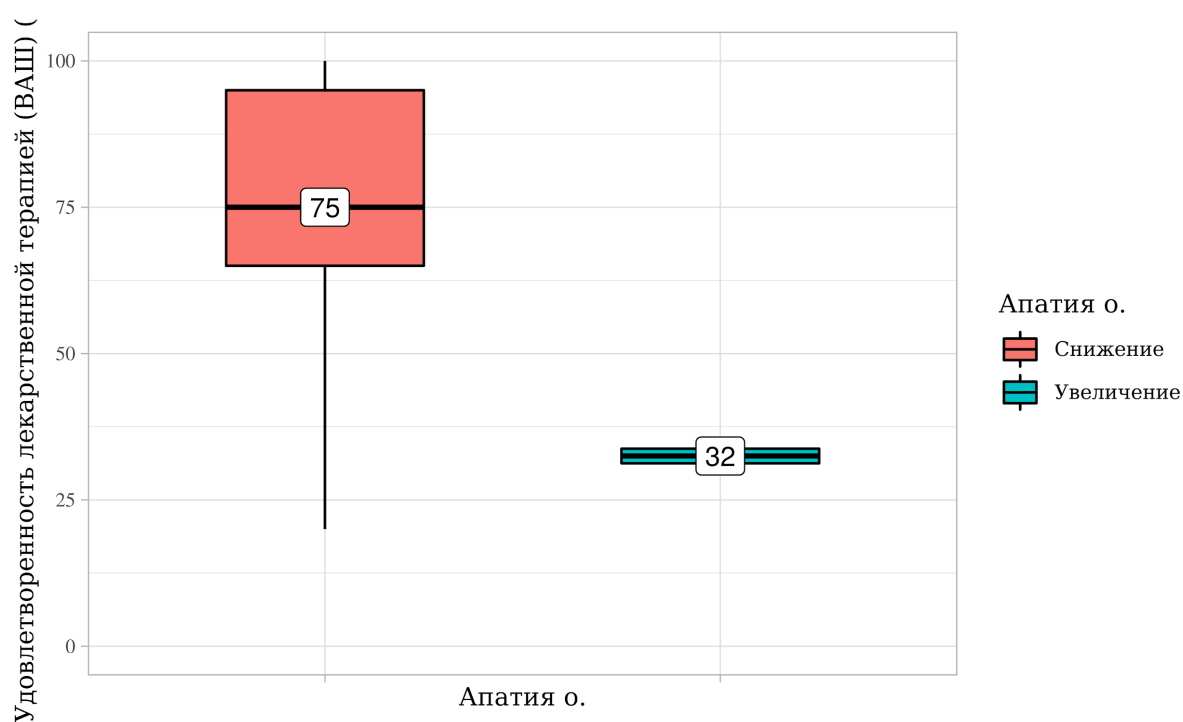


Рисунок 12 – Анализ удовлетворенности лекарственной терапией в зависимости от объективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС (по шкале апатии)

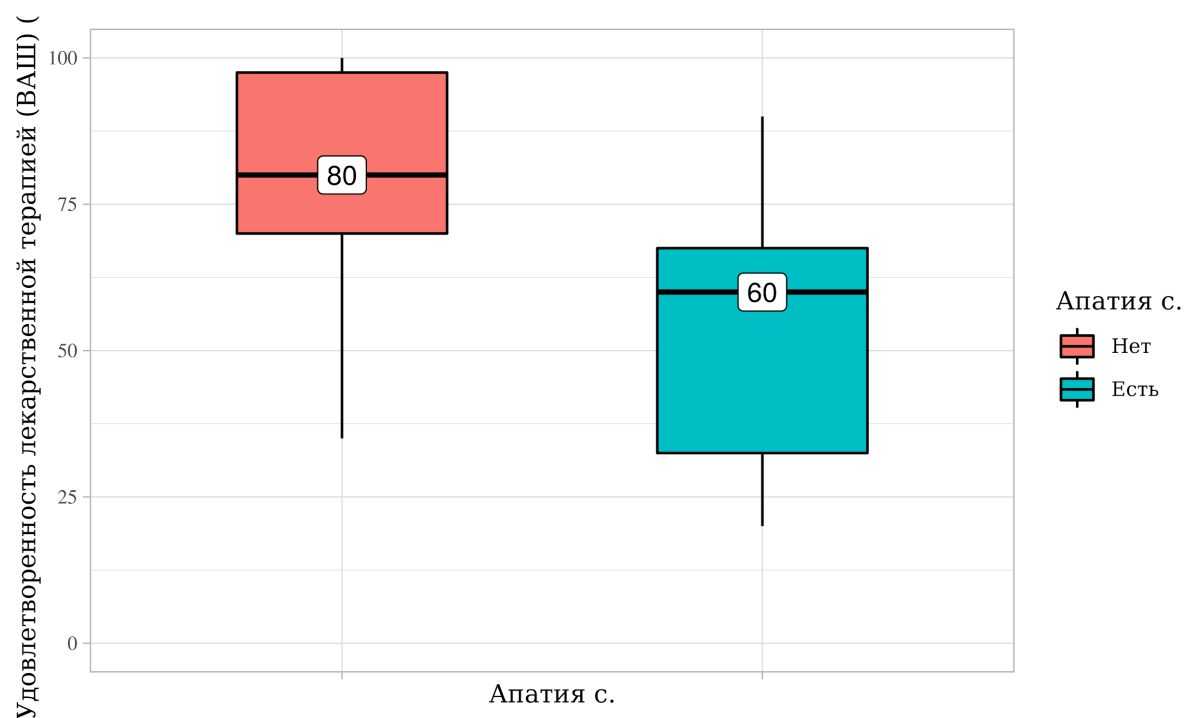


Рисунок 13 – Анализ удовлетворенности лекарственной терапией в зависимости от субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС

Глава 4. Обсуждение результатов

В среднем у пациентов определялся уровень депрессии по шкале HADS 7 ± 5 баллов, что соответствует норме, это говорит о том, что терапия СИОЗС была эффективна для подавления депрессивной симптоматики. Тем не менее средний уровень апатии среди респондентов составил $24,2 \pm 7,6$ баллов, что соответствует среднему уровню апатии по шкале апатии. Важно отметить, что среди респондентов всего у 2 (6,7%) человек было отмечено объективное повышение апатии при терапии СИОЗС, зарегистрированное по шкале апатии, тем не менее субъективно отмечали апатию и связывали ее появление с началом приема СИОЗС 7 человек, что соответствует 23,3%. Это несколько отличается от ранее полученных данных, где апатия на СИОЗС была отмечена у 16% пациентов [51]. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что использованная шкала апатии имеет низкую способность улавливать проявления синдрома СИОЗС-индуцированной апатии или что субъективные жалобы пациентов могут относиться к отсутствию восстановления позитивных эмоций после перенесенной депрессии. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Во время анализа данных была установлена статистически значимая зависимость субъективного увеличения апатии при приеме СИОЗС от вида СИОЗС. При этом сертралин показал низкую способность вызывать СИОЗС-индуцированную апатию. Это согласуется с теорией выдвинутой в более ранних исследованиях, что сертралин с его некоторыми умеренными свойствами ингибирования обратного захвата дофамина в дополнение к активности СИОЗС может быть менее вероятно связан с высокими показателями апатии [52].

В данном исследовании не было обнаружено статистически значимой зависимости появления апатии от дозы препарата СИОЗС, что

противоречит высказываниям приведенным в других исследованиях [3]. Однако учитывая небольшое количество респондентов в данном исследовании и множество разных препаратов СИОЗС, эти результаты могут свидетельствовать только о необходимости более детального изучения зависимости появления синдрома апатии на СИОЗС для каждого препарата отдельно. Подобных крупных исследований еще не проводилось.

В этом исследовании не было обнаружено статистически значимой зависимости явлений апатии при терапии СИОЗС от комбинированности терапии. Эти данные также нуждаются в дальнейшем более детальном изучении для разных групп препаратов отдельно, особенно для комбинации СИОЗС и СИОЗСиН, что не было изучено в данной работе.

Не удалось выявить статистически значимую зависимость изменения апатии от общей протяженности непрерывной терапии СИОЗС. Однако была установлена зависимость субъективного изменения уровня апатии от длительности непрерывной терапии последним препаратом СИОЗС, которая была статистически значимой. При этом среди пациентах получающих терапию СИОЗС больше года увеличении апатии встречалось существенно чаще, что было продемонстрировано впервые. При этом не было найдено значимой зависимости изменений апатии от изменения препарата СИОЗС за время терапии, что также исследовалось впервые.

Кроме того была впервые продемонстрирована сильная взаимосвязь между результатами ВАШ удовлетворенности терапией и показателями апатии: удовлетворенность терапией существенно ниже в группе людей отмечающих субъективное увеличение апатии на СИОЗС и в группе с объективным увеличением апатии. Что в свою очередь может приводить к снижению комплаентности пациентов и ухудшать прогноз терапии.

Выводы

1. Объективное увеличение апатии во время терапии СИОЗС по шкале апатии было выявлено всего у 6,7% пациентов, 23,3% респондентов отметили субъективное увеличение апатии, которое связывают непосредственно с приемом препаратов СИОЗС. При этом у этих пациентов на момент обследования наблюдался высокий и средний уровень апатии по шкале апатии.
2. Была исследована зависимость возникновения апатии от характеристик терапии:
 - Была установлена статистически значимая зависимость субъективного увеличения апатии при приеме СИОЗС от вида СИОЗС. При этом сертралин показал низкую способность вызывать СИОЗС-индуцированную апатию, а флуоксетин вызывал субъективное увеличение апатии в 37,5% случаев.
 - Не было установлено статистически значимой зависимости появления апатии от дозы препарата СИОЗС.
 - Не удалось выявить статистически значимую зависимость изменения апатии от общей протяженности непрерывной терапии СИОЗС, однако была установлена зависимость субъективного изменения уровня апатии от длительности непрерывной терапии последним препаратом СИОЗС, которая была статистически значимой.
 - Не было найдено значимой зависимости изменений апатии от изменения препарата СИОЗС за время терапии.

- Не было обнаружено статистически значимой зависимости явлений апатии при терапии СИОЗС от применения других лекарственных средств, кроме СИОЗС.

3. Исследована зависимость удовлетворенности лекарственной терапией от показателей апатии при терапии СИОЗС: впервые продемонстрирована статистически значимая зависимость результатов ВАШ удовлетворенности терапией и изменения апатии: удовлетворенность терапией существенно ниже в группе людей отмечающих субъективное увеличение апатии на СИОЗС и в группе с объективным увеличением апатии.

Список литературы

1. Scull AT, editor. Cultural sociology of mental illness: An A-to-Z Guide. // Thousand Oaks: SAGE Publications. 2014. - 1176 p.
2. Gould S, Friedman LF. Something startling is going on with antidepressant use around the world. // Business Insider. 2016. - 25 p.
3. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-induced indifference. // Psychiatry (Edgmont). 2010. № 7(10). - 14 p.
4. Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. // J Psychiatr Pract. 2004. №10. - 196-199 p.
5. Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod DR. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. // J Clin Psychopharmacol. 1990. №10. - 343-345 p.
6. Hoehn-Saric R, Harris GJ, Pearlson GD, Cox CS, Machlin SR, Camargo EE. A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive compulsive patient. // J Clin Psychiatry. 1991. № 52. - 131-133 p.
7. George MS, Trimble MR. A fluvoxamine-induced frontal lobe syndrome in a patient with comorbid Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. Response by R Hoehn-Saric. // J Clin Psychiatry. 1992. №53 - 379-380 p.
8. Bolling MY, Kohlenberg RJ. Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction. // Psychother Psychosom. 2004. №73 - 380-385 p.
9. Bertschy G, Baumann P. Vulnerability to fluoxetine-induced indifference syndrome among opiate addicts: a case report. // Biol Psychiatry. 1995. №38 - 404-406 p.
10. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1991. №3 - 243-254 p.

11. Reinblatt SP, Riddle MA. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series. // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006. №16 - 227–233 p.
12. Aydemir EO, Aslan E, Yazici MK. SSRI Induced Apathy Syndrome. // *Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2018. №8(2) - 63-70 p.
13. Fava M, Graves LM, Benazzi F, Scalia MJ. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. // *J Clin Psychiatry*. 2006. №67 - 1754-1759 p.
14. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. // *J Affect Disord*. 2017. №221 - 31-35 p.
15. Kim HG, Koo BH, Lee SW, Cheon EJ. Apathy syndrome in a patient previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors for depression. // *Yeungnam Univ J Med*. 2019. №36(3) - 249-253 p.
16. McCabe, C., Mishor, Z., Cowen, P.J., et al. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin uptake inhibitor treatment. // *Biol Psychiatry*. 2010. № 67 - 439-445 p.
17. De Deurwaerdère P, Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications. // *Prog Neurobiol*. 2017. №151 - 175-236 p.
18. Hoehn-Saric R, Harris GJ, Pearlson GD, et al. A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive compulsive patient. // *J Clin Psychiatry* 1991. №52 - 131–3 p.
19. Yuen GS, Gunning FM, Woods E, Klimstra SA, Hoptman MJ, Alexopoulos GS. Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant treatment response. // *J Affect Disord*. 2014 Sep. №166 - 179-86p.
20. Alexopoulos, G.S., Murphy, C.F., Gunning-Dixon, F.M., Latoussakis, V., Kanellopoulos, D., Klimstra, S., Lim, K.O., Hoptman,

- M.J., 2008b. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. // Am. J. Psychiatry №165 - 238–244 p.
21. Lavretsky H, Zheng L, Weiner MW, Mungas D, Reed B, Kramer JH, Jagust W, Chui H, Macket WJ. The MRI brain correlates of depressed mood, anhedonia, apathy, and anergia in older adults with and without cognitive impairment or dementia. // International Journal of Geriatric Psychiatry. 2008. №23(10) - 1040-1050 p.
22. Grool AM, Geerlings MI, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, Jonsson PV, Garcia ME, Siggeirsdottir K, Harris TB, Sigmundsson T, Gudnason V, Launer LJ. Structural MRI correlates of apathy symptoms in older persons without dementia. // AGES-Reykjavik Study. Neurology. 2014. №82(18) - 1628-1635 p.
23. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV, Cummings JL. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. // Ann Neurol. 2001. №49 - 355-361 p.
24. Stanton BR, Leigh PN, Howard RJ, Barker GJ, Brown RJ. Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. // Journal of Neurology. 2013. №260(10) - 2481-2490 p.
25. Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, et al. Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. // Psychiatry Res 2002. №114 - 103–11 p.
26. Вертоградова О.П., Кошкин К.А. Апатическая депрессия: структура и динамика. // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. №20(2) - 26-32 p.
27. Maller O. Amotivational syndrome in chronic schizophrenics. // Neuropsychobiology. 1978. №4(4) - 229-247 p.

28. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimers disease. // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001. №49(12) - 1700-1707 p.
29. Marin RS. Apathy: concept, cyndrome, neural mechanisms, and treatment. // *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996. №1 - 304-314 p.
30. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, et al. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002. №5 - 147–151 p.
31. Price J, Goodwin GM. Emotional blunting or reduced reactivity following remission of major depression. // *Medicographia*. 2009. №31 - 152–156 p.
32. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. // *Br J Psychiatry*. 2009. №195 - 211–217 p.
33. Sato S. Reconsidering the term 'disinhibition' in selective serotonin reuptake inhibitors-induced apathy syndrome. // *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018. №72(8) - 624 p.
34. Garland EJ, Baerg EA. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001. №11 - 181–186 p.
35. Guercio BJ, Donovan NJ, Munro CE, et al. The Apathy Evaluation Scale: A Comparison of Subject, Informant, and Clinician Report in Cognitively Normal Elderly and Mild Cognitive Impairment. // *J Alzheimers Dis*. 2015. №47(2) - 421-432 p.
36. van Reekum R, Bayley M, Garner S, Burke IM, Fawcett S, Hart A, et al. N of 1 study: amantadine for the amotivational syndrome in a patient with traumatic brain injury. // *Brain Inj*. 1995. №9 - 49–53 p.

37. Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, Duffy J, Krupp B. Apathy: a treatable syndrome. // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995. №7 - 23–30 p.
38. Debette S, Kozlowski O, Steinling M, Rousseaux M. Levodopa and bromocriptine in hypoxic brain injury. // *J Neurol*. 2002. №249 - 1678–82 p.
39. Newburn G, Newburn D. Selegiline in the management of apathy following traumatic brain injury. // *Brain Inj*. 2005. №19 - 149–54 p.
40. Galynker I, Ieronimo C, Miner C, Rosenblum J, Vilkas N, Rosenthal R. Methylphenidate treatment of negative symptoms in patients with dementia. // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997. №9 - 231–9 p.
41. Gerrard P, Malcolm R. Mechanisms of modafinil: a review of current research. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007. №3 - 349–64 p.
42. Marangell LB, Johnson CR, Kertz B, Zboyan HA, Martinez JM. Olanzapine in the treatment of apathy in previously depressed participants maintained with selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, flexible-dose study. // *J Clin Psychiatry*. 2002. №63 - 391–5 p.
43. Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod DR. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. // *J Clin Psychopharmacol*. 1990. №10 - 343–5 p.
44. Yamauchi M, Imanishi T, Koyama T. A combination of mirtazapine and milnacipran augments the extracellular levels of monoamines in the rat brain. // *Neuropharmacology*. 2012. №62(7) - 2278–2287 p.
45. Nagomi T, Takano H, Arakawa R, Ichimiya T. Occupancy of serotonin and norepinephrine transporter by milnacipran in patients with major depressive disorder: a positron emission tomography study with [11C]DASB and (S,S)- [18F]FMeNER-D2. // *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2013. №16 - 937–943 p.

46. Ueda H, Takashi H, Mayumi K. Effect of paroxetine and milnacipran on social adaptation in depressed patients (in Japanese). // Presented at the 15th Japan Society for Clinical and Neuropsychiatric Pharmacology meeting. Tokyo. 2005.
47. Baldwin D, Moreno RA, Briley M. Resolution of sexual dysfunction during acute treatment of major depression with milnacipran. // Hum Psychopharmacol. 2008. №23(6) - 527-532 p.
48. Kasper S, Pail G. Milnacipran: a unique antidepressant? // Neuropsychiatr Dis Treat. 2010. №6 - 23-31 p.
49. Serretti A, Calati R, Goracci A, Di Simplicio M, Castrogiovanni P, De Ronchi D. Antidepressants in healthy subjects: what are the psychotropic/psychological effects? // Eur Neuropsychopharmacol. 2010. №20(7) - 433-453 p.
50. Петрова Н.Н., Маркин А.В. Синдром апатии у депрессивных пациентов, получавших лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. №120(1) - 111-117 p.
51. Yuen GS, Bhutani S, Lucas BJ, Gunning FM, AbdelMalak B, Seirup JK, Klimstra SA, Alexopoulos GS. Apathy in late-life depression: common, persistent, and disabling. // Am J Geriatr Psychiatry. 2015. №23 (5) – 488-94 p.
52. Padala PR, Padala KP, Majagi AS, Dennis RA, Sullivan DH. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. Medicine (Baltimore). 2020. №14 (33) – 214-237 p.

Приложения

Приложение 1

Карта обследования (заполняется исследователем)

1. ФИО _____
2. Возраст на момент обследования _____
3. Пол:
 - 3.1. женский
 - 3.2. мужской
4. Прием СИОЗС в данный момент
 - 10.1. _____ (название препарата и дозировка)
5. Прием других лекарственных препаратов кроме СИОЗС в настоящий момент
 - 5.1. Принимаю _____ (названия препаратов)
 - 5.2 Не принимаю
 - 5.3 Принимаю, но не помню названия
6. Диагноз _____
7. Как давно были первые признаки болезни _____
8. Как давно поставлен диагноз _____
9. Когда было начало терапии _____
10. С тех пор как впервые начали терапию было ли такое, что вы не принимали СИОЗС
 - 10.1 да, врач отменял _____ (когда)
 - 10.2 да, сам переставал принимать _____ (когда)
 - 10.3 нет
11. С момента начала терапии менялись ли препараты СИОЗС
 - 11.1 да, _____ (какие и когда)
 - 11.2 нет
12. Есть ли у вас в данный момент апатия (снижение интереса, мотивации, инициативы) и усилилась/появилась она или снизилась/не изменилась после начала приема СИОЗС?
 - 12.1 да, усилилась/появилась
 - 12.2 да, снизилась/не изменилась
 - 12.3 нет

Приложение 2

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю	1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 - определенно это так, и страх очень велик 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю	2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда	3. Я испытываю бодрость 3 - совсем не испытываю 2 - очень редко 1 - иногда 0 - практически все время
4. Я легко могу присесть и расслабиться 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь изредка, это так 3 - совсем не могу	4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 - практически все время 2 - часто 1 - иногда 0 - совсем нет
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто	5. Я не слежу за своей внешностью 3 - определенно, это так 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 - я слежу за собой так же, как и раньше
6. Я испытываю неуверенность, мне постоянно нужно двигаться 3 - определенно, это так 2 - наверно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю	6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения 0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так не считаю
7. У меня бывает внезапное чувство паники 3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает	7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко
Количество баллов здесь _____	Количество баллов здесь _____

0-7 баллов →
8-10 баллов → «субклинически выраженная тревога / депрессия»
11 баллов и выше → «клинически выраженная тревога / депрессия»

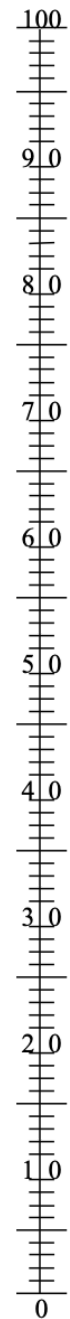
Приложение 3

Визуально аналоговая шкала удовлетворенности терапией

Отметьте на шкале, как вы оцениваете свою удовлетворенность результатами терапии. Пожалуйста, сделайте это, проведя линию от черного прямоугольника в центре к той отметке шкалы, которая показывает вашу удовлетворенность.



Я абсолютно удовлетворен результатами
терапии



Я совсем не удовлетворен результатами
терапии

Приложение 4

Шкала апатии

Инструкция. Перед вами набор суждений о различных мыслях и чувствах, которые периодически испытывают многие люди. Оцените, пожалуйста, насколько верно данные суждения отражают ваше состояние на протяжении прошедшего месяца, используя следующую шкалу:

1	2	3	4
Не согласен	Скорее не согласен	Скорее согласен	Согласен

1.	Я убежден, что любые попытки изменить мир тщетны	1	2	3	4
2.	В моей жизни бывают периоды, когда я остаюсь ко всему безучастным	1	2	3	4
3.	Свое нынешнее состояние я могу назвать упадком сил	1	2	3	4
4.	Мне стало лень заниматься делами, которые раньше вызывали у меня интерес	1	2	3	4
5.	Иногда я не чувствую вкуса жизни	1	2	3	4
6.	Я фаталист и считаю, что человек бессилен против судьбы	1	2	3	4
7.	По возможности я стараюсь дистанцироваться от сильных чувств и переживаний	1	2	3	4
8.	Мне знакомо состояние, когда находишься на грани отчаяния	1	2	3	4
9.	Никому нет дела до моих проблем и жизненных неурядиц	1	2	3	4
10.	Ко многим предметам, которыми восторгаются другие, я испытываю равнодушие	1	2	3	4
11.	С некоторых пор я стал редко общаться с близкими мне людьми	1	2	3	4
12.	Я довольно прохладно отношусь к любой идее совершенствования себя или мира	1	2	3	4